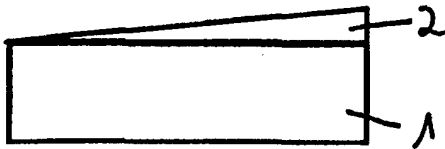


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|   |  |           |   |
|---|--|-----------|---|
| <b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 9/20</b>  |  | <b>A1</b> | <b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/15156</b><br><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 8. Juni 1995 (08.06.95)  |
| <b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP94/03865<br><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. November 1994 (23.11.94)<br><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 43 41 442.7 4. December 1993 (04.12.93) DE<br><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).<br><b>(72) Erfinder; und</b><br><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> CREMER, Karsten [DE/DE]; Eifelstrasse 4a, D-53119 Bonn (DE).<br><b>(74) Anwalt:</b> FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).  |  |           | <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br><b>Veröffentlicht</b><br><i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> |
| <b>(54) Title:</b> DEVICE FOR EFFECTING THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES<br><b>(54) Bezeichnung:</b> VORRICHTUNG ZUR KONTROLLIERTEN FREISETZUNG VON WIRKSTOFFEN<br><b>(57) Abstract</b><br><p>With the proposed device for effecting the controlled release of active substances in liquid mediums from a matrix containing the said substances and provided with release surfaces, the release surfaces are at least in part covered with an erodable solid material. The thickness of the said solid material covering on the release surfaces follows specific gradients.</p>  |  |           |   |
| <b>(57) Zusammenfassung</b><br><p>Bei einer Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen in flüssigen Medien aus einer wirkstoffhaltigen, Wirkstoff-freisetzungsf lächen aufweisenden Matrix sind die Wirkstofffreisetzungsf lächen der Matrix mindestens teilweise von einer erodierbaren Feststoffmasse abgedeckt; die Dicke der erodierbaren Masse über deren Erstreckung auf den Wirkstofffreisetzungsf lächen ist durch Gradienten bestimmt.</p>   |  |           |   |

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|           |                                |           |                                   |           |                                |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|--------------------------------|
| <b>AT</b> | Österreich                     | <b>GA</b> | Gabon                             | <b>MR</b> | Mauretanien                    |
| <b>AU</b> | Australien                     | <b>GB</b> | Vereinigtes Königreich            | <b>MW</b> | Malawi                         |
| <b>BB</b> | Barbados                       | <b>GE</b> | Georgien                          | <b>NE</b> | Niger                          |
| <b>BE</b> | Belgien                        | <b>GN</b> | Guinea                            | <b>NL</b> | Niederlande                    |
| <b>BF</b> | Burkina Faso                   | <b>GR</b> | Griechenland                      | <b>NO</b> | Norwegen                       |
| <b>BG</b> | Bulgarien                      | <b>HU</b> | Ungarn                            | <b>NZ</b> | Neuseeland                     |
| <b>BJ</b> | Benin                          | <b>IE</b> | Irland                            | <b>PL</b> | Polen                          |
| <b>BR</b> | Brasilien                      | <b>IT</b> | Italien                           | <b>PT</b> | Portugal                       |
| <b>BY</b> | Belarus                        | <b>JP</b> | Japan                             | <b>RO</b> | Rumänien                       |
| <b>CA</b> | Kanada                         | <b>KE</b> | Kenya                             | <b>RU</b> | Russische Föderation           |
| <b>CF</b> | Zentrale Afrikanische Republik | <b>KG</b> | Kirgisistan                       | <b>SD</b> | Sudan                          |
| <b>CG</b> | Kongo                          | <b>KP</b> | Demokratische Volksrepublik Korea | <b>SE</b> | Schweden                       |
| <b>CH</b> | Schweiz                        | <b>KR</b> | Republik Korea                    | <b>SI</b> | Slowenien                      |
| <b>CI</b> | Côte d'Ivoire                  | <b>KZ</b> | Kasachstan                        | <b>SK</b> | Slowakei                       |
| <b>CM</b> | Kamerun                        | <b>LI</b> | Liechtenstein                     | <b>SN</b> | Senegal                        |
| <b>CN</b> | China                          | <b>LK</b> | Sri Lanka                         | <b>TD</b> | Tschad                         |
| <b>CS</b> | Tschechoslowakei               | <b>LU</b> | Luxemburg                         | <b>TG</b> | Togo                           |
| <b>CZ</b> | Tschechische Republik          | <b>LV</b> | Lettland                          | <b>TJ</b> | Tadschikistan                  |
| <b>DE</b> | Deutschland                    | <b>MC</b> | Monaco                            | <b>TT</b> | Trinidad und Tobago            |
| <b>DK</b> | Dänemark                       | <b>MD</b> | Republik Moldau                   | <b>UA</b> | Ukraine                        |
| <b>ES</b> | Spanien                        | <b>MG</b> | Madagaskar                        | <b>US</b> | Vereinigte Staaten von Amerika |
| <b>FI</b> | Finnland                       | <b>ML</b> | Mali                              | <b>UZ</b> | Usbekistan                     |
| <b>FR</b> | Frankreich                     | <b>MN</b> | Mongolei                          | <b>VN</b> | Vietnam                        |

## Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen

## B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen in flüssigen Medien aus einer wirkstoffhaltigen, Wirkstoffabgabeflächen aufweisenden Matrix und einer diese mindestens teilweise abdeckenden erodierbaren Feststoffmasse.

Die Vorrichtung soll es ermöglichen, in flüssigen Medien, beispielsweise Körperflüssigkeiten wie Magensäure Wirkstoffe mit vorgegebenem Geschwindigkeitsprofil freizusetzen, um dabei über einen längeren Zeitraum bestimmte Plasmaspiegel zu erzielen. Dabei können Wirkstoffe zum Beispiel nach peroraler Applikation mit kontrollierter Geschwindigkeit an den Magen- und Darmsaft abgegeben werden. Nach Applikation durch Implantation ist die interstitielle Gewebeflüssigkeit das Medium, mit welchem die Vorrichtung in unmittelbarem Kontakt stehend die Wirkstoffe abgibt. Eine weitere Verwendungsmöglichkeit ist die gezielte Freisetzung von Wirkstoffen, die dem Pflanzenschutz und/oder dem Pflanzenwuchs dienen, an Flüssigkeiten, die von Pflanzen aufgenommen werden. Das kann beispielsweise dadurch geschehen, daß erfindungsgemäße Vorrichtungen in Behälter oder Leitungen eingebracht werden, in denen sich Spritz- oder Bewässerungsflüssigkeit befindet. Auch die direkte Applikation in den Erdboden ist im Sinne der Erfindung denkbar, weil dort in der Regel genügend Kapillarrwasser vorhanden ist, um eine Erosion der erodierbaren Masse und damit die Freisetzung von Wirkstoff zu ermöglichen. Eine weitere denkbare Anwendungsmöglichkeit ergibt sich aus kontrollierter Freisetzung von antibakteriellen

- 2 -

Wirkstoffen, insbesondere in Spül- oder Wascheinrichtungen für häuslichen oder klinischen Gebrauch.

Mit Vorrichtungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung zum Beispiel bei pharmazeutischen Peroralia wird häufig das Ziel verfolgt, Wirkstoffe mit kurzer biologischer Halbwertszeit in einer Weise zu verabreichen, die bei geringer Einnahmefrequenz größere Schwankungen der Plasmakonzentrationen vermeidet. Dieses Ziel wird in der Regel durch Vorrichtungen erreicht, die Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum mit gleichmäßiger Geschwindigkeit freisetzen. In einigen Fällen jedoch führen auch Veränderungen der Freisetzungsgeschwindigkeit zu relativ konstanten Plasmaspiegeln, beispielsweise wenn ein Wirkstoff in verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit resorbiert wird.

Die Vorteile geringer Konzentrationsschwankungen im Plasma sind sowohl die Vermeidung toxischer Effekte, die sich aus den hohen Maximalkonzentrationen nach Einnahme konventioneller Peroralia ergeben können, als auch eine Verlängerung der therapeutischen Wirkung. Ferner fördert eine verringerte Einnahmefrequenz die Zuverlässigkeit der Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme.

Es ist bekannt, daß sich eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung in manchen Fällen durch physikochemische Maßnahmen erzielen läßt, denen ein Wirkstoff unterworfen wird. Zu solchen Maßnahmen zählen der Einsatz von Adsorbaten, schwerlöslichen Salzen oder Komplexen. Eine größere Kontrolle über das Ausmaß der Retardierung wird in der Regel jedoch durch galenische Maßnahmen erzielt. Die Mehrzahl der bekannten Vorrichtungen zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung lassen sich zwei Typen zuordnen, nämlich den Matrixsystemen und den Membransystemen. Matrixsysteme

- 3 -

enthalten Wirkstoffe in gelöster oder dispergierter Form, seltener auch in Form eines multipartikulären pharmazeutischen Zwischenproduktes. Die Freisetzung geschieht entweder durch die Diffusion von Wirkstoffen aus der Matrix heraus oder durch die Erosion der Matrix. Membransysteme hingegen bestehen aus einem wirkstoffhaltigen Reservoir, welches mit einem für den Wirkstoff permeablen Polymerfilm umhüllt ist. In ihrem Fall geschieht die Freisetzung durch Diffusion durch die Membran.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit hängt von verschiedenen Einflußgrößen ab. Bei Matrixsystemen gehören dazu u. a. spezifische Eigenschaften der verwendeten Stoffe wie Molmasse, Löslichkeit, Quellfähigkeit und Glasübergangstemperatur, aber auch die Wirkstoffkonzentration und die geometrische Form der Matrix. Bei der Freisetzung durch Diffusion zählen die Größe der Oberfläche, das Matrixvolumen, der Diffusionskoeffizient, die Konzentration und die Löslichkeit eines Wirkstoffes in der Matrix, die Porosität und Tortuosität der Matrix und der Diffusionswiderstand zwischen Matrix und einem flüssigen Umgebungsmedium zu den wesentlichen Faktoren. Membransysteme setzen Wirkstoffe mit einer Geschwindigkeit frei, die im wesentlichen von der Größe der Oberfläche, der Permeabilität des Wirkstoffes in der Membran und vom Konzentrationsgefälle zu beiden Seiten der Membran abhängt.

Bekannt sind schon Matrix- und Membransysteme, welche durch ihre spezielle geometrische Formgebung die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. Hierbei handelt es sich um Vorrichtungen, bei denen eine im Freisetzungsverlauf wandernde Erosionsfront ihre Dimension verändert. Beispiele hierfür sind Vorrichtungen, deren Erosionsfläche zum Erhalt einer konstanten Freisetzungsgeschwindigkeit größer wird (Brooke, DE-0 24 48 631; McMullen, Eur.Pat.Appl. 0 259 219;

- 4 -

Chopra et al., Eur.Pat.Appl. 0 542 364). Zur Erzielung eines gegenteiligen Effektes, nämlich der kontrollierten Herabsetzung der Freisetzungsgeschwindigkeit, wurde ein Reservoir beschrieben, dessen Erosionsfront im Freisetzungsverlauf kleiner wird (Herrmann, DE 38 09 978).

Ferner sind Vorrichtungen bekannt, welche eine Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit dadurch erzielen, daß sie eine oder mehrere wirkstofffreie und weitgehend undurchlässige Schichten enthalten, welche einen Teil ihrer Oberfläche bedecken (Zaffaroni, Eur.Pat.Appl. 0 127 282; Graham et al., US Pat. 4 814 182; Conte et al., Eur.Pat.Appl. 0 432 607).

Alternativ zu den weitverbreiteten Matrix- und Membransystemen wurden spezielle Vorrichtungen zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen entwickelt, welche ein Wirkstoffreservoir enthalten, in dem sich nach Zutritt von Wasser ein osmotischer Druck aufbaut. Die Membranen, die die Wirkstoffreservoirs umgeben, sind semipermeabel, das heißt, sie ermöglichen den Zutritt von Wasser, sind für Wirkstoffe jedoch undurchlässig, besitzen aber eine mikroskopische kleine Öffnung, durch welche eindiffundiertes Wasser wie auch gelöster Wirkstoff austreten können. Ein Vorteil solcher osmotisch aktiven Vorrichtungen ist, daß sie über längere Zeit sehr konstante Freisetzungsgeschwindigkeiten erzielen können (Theeuwes, Pharm.Int. 5, S. 293, 1984).

Oft stößt die Verwirklichung von kontrollierten Freisetzungsgeschwindigkeiten mit herkömmlichen Matrix- oder Membransystemen auf Schwierigkeiten. Bei erodierbaren Matrices verlangsamt sich - je nach Form der Matrix - die Freisetzungsgeschwindigkeit im Verlaufe der Freisetzung mehr oder weniger stark aufgrund der Verkleinerung der erodier-

- 5 -

baren Oberfläche. Die weiter oben bereits zitierten Vorrichtungen, die eine Verlangsamung durch die spezielle geometrische Formgebung der Matrix kompensieren, sind technisch schwer zu realisieren. Bei Diffusionsmatrices bildet sich dagegen im Freisetzungsvorlauf eine durch zunehmende Wirkstoffdepletion kontinuierlich wachsende Diffusionsschicht mit der Folge aus, daß sich die Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von  $t^{1/2}$  verringert (Higuchi, J. Pharm. Sci. 50, S. 874, 1961).

Membransysteme können theoretisch solange eine konstante Freisetzungsgeschwindigkeit aufweisen, wie das Reservoir den Wirkstoff in seiner Sättigungskonzentration gelöst enthält. Das ist dann der Fall, wenn zusätzlich zum gelösten auch ungelöster Wirkstoff in der Vorrichtung enthalten ist, welcher sich im Reservoir schnell genug auflöst, um bereits freigesetzten Wirkstoff zu ersetzen. Sobald die Sättigungskonzentration unterschritten wird, verlangsamt sich die Freisetzung proportional zur Abnahme des Konzentrationsgradienten zu beiden Seiten der Membran.

Die oben aufgeführten osmotisch gesteuerten Systeme setzen Wirkstoffe zwar mit konstanter Geschwindigkeit frei; ihre Herstellung erfordert jedoch den Einsatz einer besonders aufwendigen Technologie. Ein weiterer Nachteil solcher Vorrichtungen ist das Risiko gastrointestinaler Schleimhautschädigungen nach peroraler Anwendung. Schließlich sind sie weitgehend ungeeignet in allen Fällen, in denen ein anderes Freisetzungsprofil als jenes mit konstanter Geschwindigkeit gewünscht wird.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zu schaffen, die Wirkstoffe mit kontrollierter Geschwindigkeit in ein flüssiges Medium freisetzt, jedoch unter Umge-

- 6 -

hung der oben ausgeführten Nachteile des Standes der Technik.

Die Lösung gelingt bei einer Vorrichtung der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art mit der Erfindung entsprechenden den im Kennzeichnungsteil genannten Merkmalen.

Unter einem "Dickegradienten" soll erfindungsgemäß eine geometrische Formgebung der Masse verstanden werden (Fig. 3 und 2), durch welche die erodierbare Masse an verschiedenen Stellen eine unterschiedliche Dicke  $h$  aufweist. Die Veränderung der Dicke über eine Längeneinheit  $a$  der erodierbaren Masse, also  $\Delta h / \Delta a$ , ist ein Dickegradient. Eine erfindungsgemäße erodierbare Masse kann einen einzigen Dickegradienten haben (wie in Fig. 1a); dort bleibt  $\Delta h / \Delta a$  konstant. Ändert sich  $\Delta h / \Delta a$  über die Strecke  $a$  kontinuierlich (wie in Fig. 1b), so gibt es für jede Stelle einen anderen Dickegradienten. Die Erfindung besteht in dem gezielten Einsatz von Dickegradienten, so daß eine erodierbare Masse in der beabsichtigten Geschwindigkeit erodiert wird und dadurch eine Vergrößerung der Kontaktfläche der wirkstoffhaltigen Matrix zur Umgebungsflüssigkeit bewirkt.

Der Begriff "Erosion" hat sich in der Pharmazeutischen Technologie für alle Prozesse durchgesetzt, bei denen Feststoffmassen "abgetragen" werden. Dabei ist es nicht entscheidend, ob die Massenreduktion eines festen Körpers dadurch zustande kommt, daß feste Bestandteile in Lösung gehen und infolgedessen abdiffundieren, oder ob zunächst ein chemischer Abbau stattfindet, bei dem z.B. lange Polymerketten zu besser löslichen Oligomeren, Monomeren oder sonstigen Abbauprodukten gespalten werden.

Bei einer erfindungsgemäßen Vorrichtung steht zu Beginn der Wirkstofffreisetzung höchstens ein Teil der Matrixober-



- 7 -

fläche in Kontakt mit einem flüssigen Außenmedium und damit als Freisetzungsfläche zur Verfügung. Im weiteren Freisetzungsverlauf verringert sich die Wirkstoffkonzentration in der Matrix. Dieser Effekt führt jedoch nicht wie bei herkömmlichen Matrixsystemen zur Herabsetzung der Freisetzungsgeschwindigkeit, da gleichzeitig die Erosion der mit der Matrix in Kontakt stehenden erodierbaren Schicht voranschreitet, wodurch sich die Freisetzungsfläche der Matrix kontinuierlich vergrößert. Der Zunahme der Freisetzungsfläche über die Zeit kommt somit eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich der Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit zu. Beispielsweise erhält man eine Freisetzung nach nullter Ordnung, wenn die Zunahme der Freisetzungsfläche den Effekt der abnehmenden Wirkstoffkonzentration genau kompensiert.

Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemäße Lösung der Aufgabe hinsichtlich ihrer Einfachheit und Flexibilität: Erodierbare Massen mit Dickegradienten, welche die Erosionsgeschwindigkeit steuern, lassen sich mit allen gängigen pharmazeutisch-technologischen Produktionstechniken erzeugen. Wirkstoffhaltige Matrices verschiedener Formulierungstypen lassen sich durch Aufbringen einer erfindungsgemäßen erodierbaren Masse zu Vorrichtungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung gestalten. Die häufig gewünschte Freisetzung mit konstanter Geschwindigkeit - wie auch andere Freisetzungsprofile - ist sehr exakt zu realisieren. Abweichungen vom gewünschten Freigabeprofil lassen sich auch nach der Festlegung auf eine bestimmte Rezeptur durch Modifizierung der Form der erodierbaren Masse korrigieren.

Die erodierbare Masse besteht bei Verwendung der Vorrichtung als Arzneimittel in der Regel aus physiologisch unbedenklichen Polymeren oder wachsartigen Substanzen und ggf.

- 8 -

weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen. Beispiele für solche Polymere sind Polysaccharide wie Gummen, Stärke- oder Cellulosederivate, Polyacrylate und -methacrylate, Polylaktide, Polyglykole, Polyoxyethylene und Polyoxypropylene, Proteine, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid oder Polyvinylpyrrolidon. Wachsartige Substanzen sind z.B. hydriertes Ricinusöl oder Cetylstearylalkohol. Weitere pharmazeutische Hilfsstoffe können aus den Gruppen der Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Tenside, Füllstoffe, Weichmacher, Hydrophilisierungsmittel, Pigmente bzw. Farbstoffe, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Fließregulierungsmittel, Formtrennmittel, Schmiermittel usw. stammen. Je nach Kompatibilität und gewünschter Erosionsgeschwindigkeit muß der Anteil der einzelnen Komponenten eingestellt werden.

Bei Verwendung im Pflanzenschutz o.ä. spielt die physiologische Unbedenklichkeit im Gegensatz zur biologischen Abbaubarkeit keine wesentliche Rolle.

Eine einfache Möglichkeit, eine erfindungsgemäße Vorrichtung herzustellen, besteht darin, daß die wirkstoffhaltige Matrix selbst schichtförmig hergestellt und danach mit mindestens einer erodierbaren Schicht zumindest teilweise beschichtet wird.

Fig. 1 zeigt erfindungsgemäße Vorrichtungen mit schichtförmigem Aufbau der wirkstoffhaltigen Matrix 1. Die wirkstoffhaltige Matrix kann wie in Fig. 1a bis 1c eine oder wie in Fig. 1d bis 1e mehrere erodierbare Schichten aufweisen. In einigen Fällen wird es zur Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit ausreichen, die erodierbare Schicht oder Schichten wie in Fig. 1a, 1d und 1e keilförmig 2 zu konstruieren; in anderen Fällen werden kugelsegmentartige erodierbare Schichten 3 wie in Fig. 1b und 1f vorzuziehen

- 9 -

sein. Um die Freisetzungsgeschwindigkeit sehr exakt zu steuern und jedem gewünschten Verlauf und jedem Matrixtyp anpassen zu können, besteht auch die Möglichkeit, wie in Fig. 1c gezeigt mindestens eine erodierbare Schicht mit Dickegradienten, welche sich über deren Erstreckung nach komplexen Funktionen ändert 4, einzusetzen.

In manchen Fällen kann es zweckmäßig erscheinen, daß die wirkstoffhaltige Matrix mehrschichtig ist. Das ist z.B. dann der Fall, wenn die Vorrichtung mehr als einen Wirkstoff enthält und unterschiedlich geformte erodierbare Schichten zur Erzielung des gewünschten Freigabeprofiles notwendig sind. Fig. 1e zeigt eine Vorrichtung mit einer zweischichtigen wirkstoffhaltigen Matrix bestehend aus den beiden Untereinheiten 5 und 6, mit einer erodierbaren Schicht 7, welche die Wirkstofffreisetzung aus der einen Matrixuntereinheit 5 steuert, und eine andere erodierbare Schicht 8, welche das Freisetzungsprofil aus der zweiten Matrixuntereinheit 6 kontrolliert.

Verfahrenstechnisch kann es günstig sein, die erodierbare Schicht bzw. Schichten auf wirkstoffhaltige Matrices aufzubringen, welche in ihrer Form modifiziert wurden.

Fig. 2 zeigt erfindungsgemäße Vorrichtungen, die Matrices mit unebener Oberfläche 9 enthalten, wobei die sich daraus ergebenden Vertiefungen in der Matrixoberfläche von den erodierbaren Schichten ausgefüllt werden. Fig. 2a zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung mit unebener Matrix 9 und einer kugelsegmentartigen erodierbaren Schicht 3, Fig. 2d und 2e ebensolche mit mehreren derartigen Schichten. Analog zeigen Fig. 2b und 2f Vorrichtungen mit unebener Matrix 9 und einer oder mehreren keilförmigen erodierbaren Schichten 2. Fig. 2c zeigt die Kombination einer unebenen Matrix mit einer erodierbaren Schicht mit Dickegradienten,

- 10 -

welche sich über die Erstreckung der Schicht nach komplexen Funktionen ändern 4. In allen in Fig. 2 gezeigten Beispielen passen sich die erodierbaren Schichten den Konturen der Matrixoberfläche an. Dadurch kann die äußere Form der Vorrichtungen ungeachtet der Form der erodierbaren Schicht und der Matrix regelmäßig sein.

Wirkstoffhaltige Matrices, die sich als Bestandteil der erfindungsgemäßen Vorrichtungen eignen, lassen sich mit vielen gängigen pharmazeutischen Herstellungstechnologien fertigen. So lassen sich durch Komprimieren von Pulvern, Pulvermischungen oder Granulaten mit gängigen Tablettierwerkzeugen schichtförmige Matrices produzieren. Auch mehrschichtige Matrices lassen sich durch Komprimieren fertigen. Dünne Matrices lassen sich beispielsweise über Gieß- oder Beschichtungsverfahren herstellen, bei denen Lösungen oder Suspensionen in dünner Schicht meist auf ein intermediäres Trägermaterial aufgebracht und getrocknet werden. Weiterhin sind zur Herstellung der Matrices solche Verfahren geeignet, bei denen Schmelzen eingesetzt werden. Dazu gehören z.B. Spritzguß- und Extrusionsverfahren.

Die erodierbaren Schichten können erfindungsgemäß ebenfalls mit allen Verfahren gefertigt werden, die auch zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Matrices zur Verfügung stehen. Dabei ist es unerheblich, ob wirkstoffhaltige Matrix und erodierbare Schicht nacheinander oder simultan erzeugt werden. In Fällen, in denen die Haftung zwischen Matrix und erodierbarer Schicht ungenügend ist, kann es erforderlich sein, haftungsverbessernde Zusätze zu verwenden. Bei diesen Zusätzen handelt es sich um physiologisch unbedenkliche Polymere mit adhäsiven Eigenschaften, welche auch in Gegenwart von Wasser erhalten bleiben.

- 11 -

Erfindungsgemäße Vorrichtungen lassen sich unter anderem dazu verwenden, pharmazeutische Wirkstoffe zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken zu verabreichen und dabei gleichmäßige Plasmaspiegel zu erzielen. Eine weitere Verwendungsmöglichkeit ist die gezielte Freisetzung von Wirkstoffen, die dem Pflanzenschutz oder dem Pflanzenwuchs dienen, an Flüssigkeiten, die von Pflanzen aufgenommen werden oder zur Abgabe antibakterieller Stoffe für Wasch- und/oder Spülanlagen (WC) im häuslichen, industriellen (Flaschenwaschanlagen) oder klinischen Bereichen.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen in flüssigen Medien aus einer wirkstoffhaltigen, Wirkstofffreisetzungsf lächen aufweisenden Matrix, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreisetzungsf lächen der Matrix mindestens teilweise von einer erodierbaren Feststoffmasse abgedeckt sind, und daß die Dicke der erodierbaren Masse über deren Erstreckung auf den Wirkstofffreisetzungsf lächen durch Gradienten bestimmt ist.
2. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix aus einer oder mehreren Schichten besteht.
3. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftung zwischen Matrix und erodierbarer Masse durch Zusätze erzeugt ist, wobei es sich bei den Zusätzen um physiologisch unbedenkliche Polymere mit adhäsiven Eigenschaften handelt, die auch in Gegenwart von Flüssigkeiten erhalten bleiben.
4. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix mindestens eine erodierbare Masse mit unterschiedlichen Dickengradienten aufweist.
5. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix mindestens eine keilförmige erodierbare Masse aufweist.

- 13 -

6. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix mindestens eine kugelsegmentartige erodierbare Masse aufweist.

7. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrix mit einer unebenen Fläche mit der erodierbaren Masse in Kontakt steht.

8. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kontaktfläche der erodierbaren Masse den Konturen der Matrix angepaßt ist.

9. Vorrichtung zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die erodierbare Masse Wirkstoff enthält.

10. Verwendung der Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche als Arzneimittel.

11. Verwendung der Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur kontrollierten Freisetzung von Pflanzenschutzmitteln.

12. Verwendung der Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur kontrollierten Freisetzung von Düngestoffen.

13. Verwendung der Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur kontrollierten Freisetzung von antibakteriellen Stoffen, insbesondere in Spül- oder Wascheinrichtungen.

- 14 -

13. Verwendung der Vorrichtung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur kontrollierten Freisetzung von antibakteriellen Stoffen, insbesondere in Spül- oder Wascheinrichtungen.



1/3

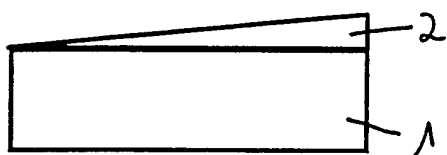


Fig. 1 a

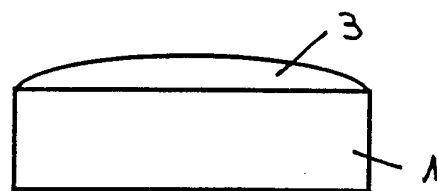


Fig. 1 b

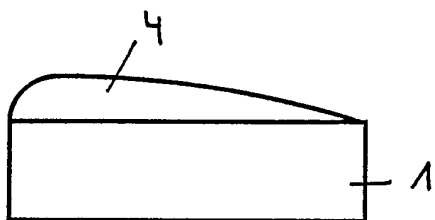


Fig. 1 c

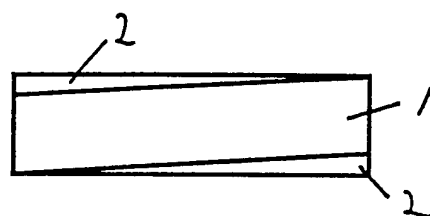


Fig. 1 d

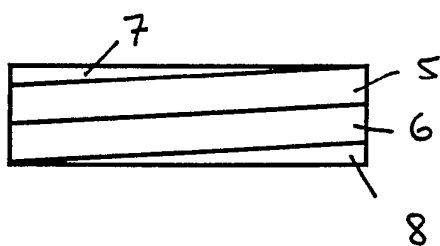


Fig. 1 e

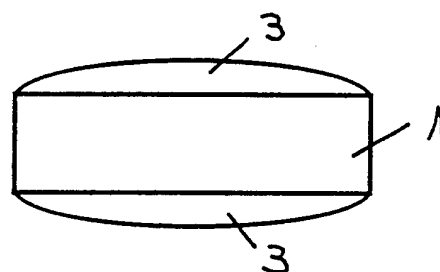


Fig. 1 f

Fig. 1

2/3

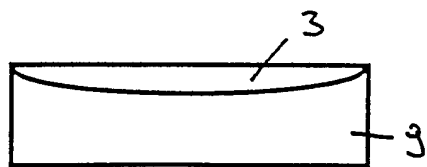


Fig. 2 a

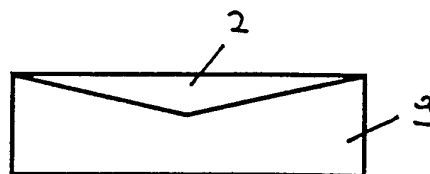


Fig. 2 b

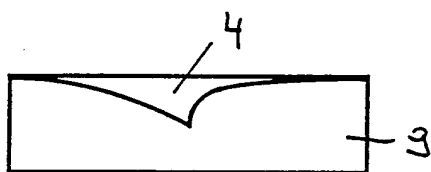


Fig. 2 c

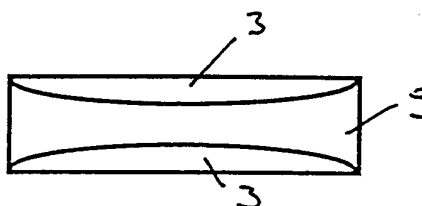


Fig. 2 d

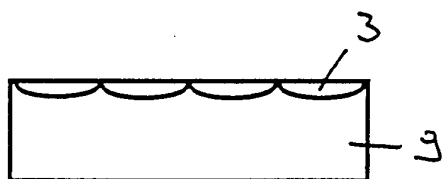


Fig. 2 e

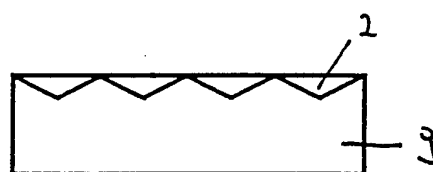


Fig 2 f

Fig. 2

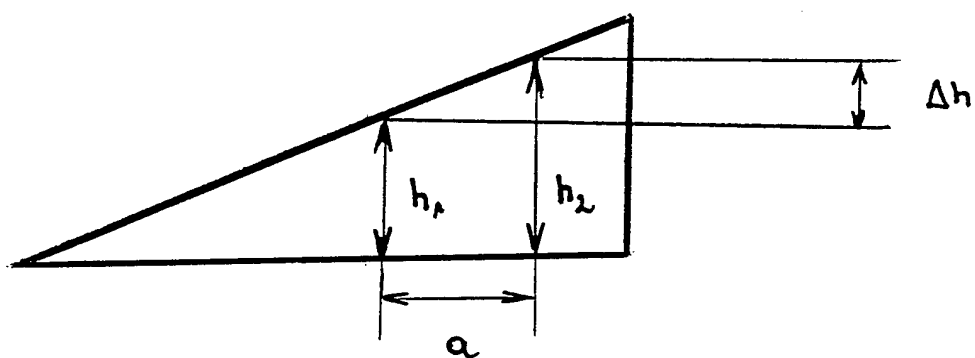


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 94/03865

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | GB,A,994 742 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 10 June 1965<br>see figures 2-5<br>see claims 1-9<br>see page 3, line 3 - line 16<br>--- | 1,2,9,10              |
| P,X        | WO,A,94 07470 (PFIZER INC.) 14 April 1994<br>see the whole document<br>-----  | 1,2                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 1995

Date of mailing of the international search report

05.04.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.  
PCT/EP 94/03865

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| GB-A-994742                               |                     | NONE                       |                     |
| WO-A-9407470                              | 14-04-94            | FI-A- 934275               | 31-03-94            |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 94/03865

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X          | GB,A,994 742 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 10. Juni 1965<br>siehe Abbildungen 2-5<br>siehe Ansprüche 1-9<br>siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 16<br>---- | 1,2,9,10           |
| P,X        | WO,A,94 07470 (PFIZER INC.) 14. April 1994<br>siehe das ganze Dokument<br>-----   | 1,2                |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. März 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05.04.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03865

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| GB-A-994742  |                               | KEINE                             |                               |
| WO-A-9407470                                       | 14-04-94                      | FI-A- 934275                      | 31-03-94                      |